

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：82108

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12696

研究課題名（和文）免疫反応を制御する流動性バイオマテリアルの開発

研究課題名（英文）Development of Fluidic Biomaterials for Immunomodulation

研究代表者

宇都 甲一郎（UTO, Koichiro）

国立研究開発法人物質・材料研究機構・高分子・バイオ材料研究センター・主任研究員

研究者番号：30597034

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、マトリクスにより誘起されるマクロファージの特異な炎症抑制に細胞足場の流動的性質が影響することを実証し、高分子の粘性に基づく散逸的特性が炎症抑制に有効な物性因子となり得ることを見出すことができた。そこには、流動性マトリクスを介した新しいメカノトランスダクション機構が関与することが示唆され、マクロファージの機能や運命を任意に操作できる新奇なバイオマテリアルとなりうる可能性および免疫反応を制御する新規バイオマテリアルの開発に重要な基礎的知見を得ることが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「培養環境で粘性液体として振る舞う流動性マトリクス」は、血液や骨髄由来マクロファージの起源ニッチを模した環境として捉えることもでき、特異な細胞培養場を提供する可能性がある。さらに、流動性という材料物性を介したマクロファージのメカノトランスダクション機構に関する知見は皆無であったため、本研究で得られた成果は、免疫反応を制御する新しいバイオマテリアルの開発に有用な知見を与える。さらに、材料の流動性をキーワードとし、バイオマテリアル開発の新機軸、メカノバイオロジーの新たな方向性、新規カスケードでの免疫応答や機能誘導など多彩な可能性を実証することが出来たため、社会的意義は高い。

研究成果の概要（英文）：In this study, we demonstrated that the fluid properties of cell scaffolds influence the specific inflammatory suppression of macrophages induced by the matrix, and found that the dissipative properties based on the viscosity of polymers can be an effective physical property factor for the suppression of inflammation. This suggests the involvement of a novel mechanotransduction mechanism mediated by a fluidic nature of matrix, and provides important basic knowledge for the development of novel biomaterials that can arbitrarily manipulate the function and fate of macrophages and new biomaterials that control immune responses.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：流動性 粘性 マクロファージ 炎症応答 メカノバイオロジー 細胞足場

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

バイオマテリアルを医療機器や医薬品として体内に導入すると、多様な生体反応/応答を誘発する。炎症・免疫応答は、その代表的な例であり、免疫細胞や組織細胞から分泌されるサイトカインやケモカインなどの生理活性分子を介した細胞間のコミュニケーションが中心的役割を担っている。一方、近年、細胞周囲の物理化学的環境が免疫応答に深く関与していることが示唆されているが (Adv. Healthcare Mater. 2019, 8, 1801332)、免疫細胞がどのようにして構造や力学的刺激を感知して応答するか、そのメカノトランスダクション機構の全容解明には至っていない。

マクロファージは、病原体や異物などを貪食、処理するとともに、病原体構成成分を Toll 様受容体などの自然免疫受容体により認識し、サイトカインを産生することで炎症応答を惹起する細胞である。また、マクロファージは抗炎症性サイトカインの産生などにより、組織修復や組織恒常性の維持にも重要な細胞である。さらに、マクロファージを介した慢性炎症が自己免疫疾患や動脈硬化、メタボリックシンドローム、癌の進展など様々な病態に関与していることが明らかとなっている。研究代表者らは、マクロファージを流動性マトリクス上で培養すると、体外毒素であるリポ多糖 (LPS) 刺激による活性化、炎症反応の発動を再現よく抑制できることを確認していた (図 1)。この流動性マトリクスを介した新しいメカノトランスダクション機構を解明できれば、マクロファージの機能や運命を任意に操作できる新奇な流動性バイオマテリアルとなる可能性を秘めている。

2. 研究の目的

マクロファージは骨髄液、脳や骨など様々な組織に分布しており、そのような組織常在性マクロファージの表現型は組織ごとに異なっている。これは、マクロファージが存在する周囲の物理化学的環境因子が機能や運命決定に深く関与している可能性を示唆するものである。実際に、メカノバイオロジーの観点から、硬さ (J. Biomed. Mater. Res., Part A 2012, 100A, 1375) や表面トポグラフィー (PNAS 2013, 110, 17253) によるマクロファージの細胞応答や機能制御が報告されている。しかしながら、これら全ての系において「固体材料」を対象としており、流動性という液体材料特有の物理的特性の役割に関する知見は皆無であった。そこで本研究では、マトリクスの流動的性質により誘起される特異な免疫抑制または免疫寛容メカニズムの全容を解明し、免疫反応を制御する新規バイオマテリアルの開発に向けた合理的な設計指針の構築を目指した。

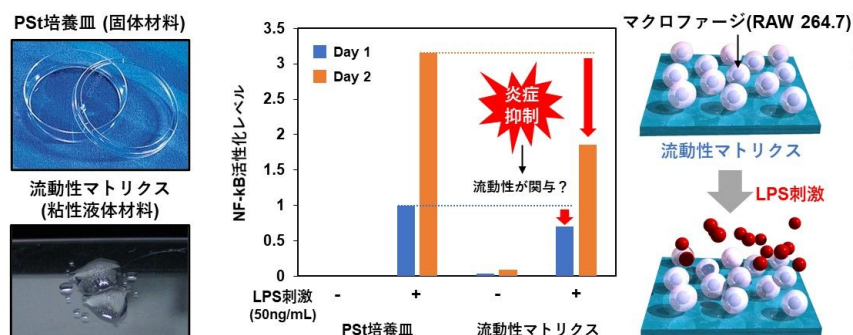


図 1. 流動性マトリクス上でのマクロファージの炎症抑制: 固体基材と流動性マトリクス上に存在するマクロファージは炎症を発動する LPS 刺激に対して異なる応答を示す

3. 研究の方法

流動性という材料物性を介したマクロファージのメカノトランスダクション機構に関する知見は皆無であるため、その材料物性の実体を明らかにできれば、免疫反応を制御する新しいバイオマテリアルの開発が現実味を帯びてくる。さらに、材料の流動性をキーワードとし、バイオマテリアル開発の新機軸、メカノバイオロジーの新たな方向性、新規カスケードでの免疫応答や機能誘導など多彩な可能性が見えてくると考えられる。そこで本研究では、マトリクスの流動的性質により誘起される特異な免疫抑制または免疫寛容メカニズムの解明を目的とし、(1) 流動性の異なるマトリクス上でのマクロファージの炎症応答評価、(2) 細胞の機能や運命決定を支配する流動性因子の特定、(3) マクロファージの炎症抑制および機能解析により、免疫反応を任意に制御可能な流動性バイオマテリアルの開発を目指す。流動性という材料物性を介したマクロファージのメカノトランスダクション機構に関する知見は皆無であるため、その材料物性の実体を明らかにし、免疫反応を制御する新しいバイオマテリアルの開発へとつなげる。

に依存して変動することも確認され、マトリクス流動性が細胞形態のみならず、炎症応答にまで影響を及ぼすことを明らかとした。よって、マクロファージの炎症応答は基材の流動的性質に依存し、高分子の粘性に基づく散逸的特性が炎症抑制に有効な物性となることを見出した。

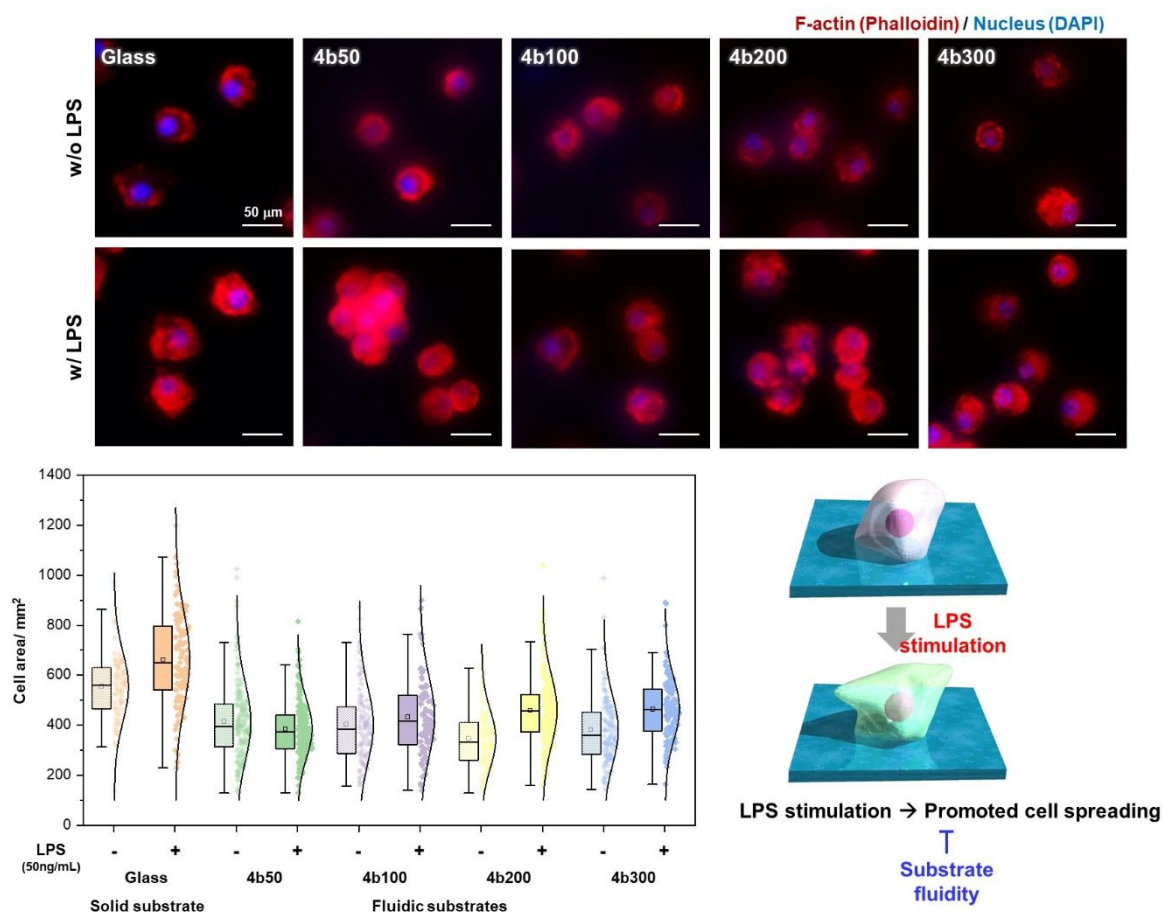


図 4. 固体基材(ガラス)と流動性マトリクス(P(CL-co-DLLA)s)上での細胞の接着形態評価

(3) マクロファージの炎症抑制および機能解析

LPS 刺激により誘導される M1 型マクロファージは、一酸化窒素や炎症誘発性サイトカインの産生を亢進することが知られているため、マクロファージの機能について評価を行った。その結果、流動性マトリクス上においてマクロファージの一酸化窒素産生や炎症誘発性サイトカインの産生が抑制されることを見出し、マトリクスの流動性に依存した産生パターンを示す、数種のサイトカインやケモカインを同定することにも成功した。さらに、マトリクスの流動性が貪食のキネティクスに影響することも確認することができた。材料の散逸的な因子によるマクロファージの炎症抑制や機能に対して、細胞内骨格系や細胞内のメカノバイオロジー関連分子の阻害をかけるとその応答が変調することが示唆されたため、流動性マトリクスを介した新しいメカノトランスダクション機構の一部を紐解くことができ、マクロファージの機能や運命を任意に操作できる新奇なバイオマテリアルとなりうる可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tanimoto Riho, Ebara Mitsuhiro, Uto Koichiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Tunable enzymatically degradable hydrogels for controlled cargo release with dynamic mechanical properties	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 6224 ~ 6233
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D3SM00475A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uto Koichiro, Matsushita Yoshitaka, Ebara Mitsuhiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Multiphase PCL semi-interpenetrating networks exhibiting the triple- and stress-free two-way shape memory effect	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 1478 ~ 1487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D2PY01607A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Najmina Mazaya, Ebara Mitsuhiro, Ohmura Takahito, Uto Koichiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Viscoelastic Liquid Matrix with Faster Bulk Relaxation Time Reinforces the Cell Cycle Arrest Induction of the Breast Cancer Cells via Oxidative Stress	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 14637 ~ 14637
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms232314637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chang Alice Chingsuan, Uto Koichiro, Abdellatef Shamaa A., Nakanishi Jun	4. 巻 38
2. 論文標題 Precise Tuning and Characterization of Viscoelastic Interfaces for the Study of Early Epithelial-Mesenchymal Transition Behaviors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 5307 ~ 5314
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.langmuir.1c03048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 宇都 甲一郎
2. 発表標題 動的特性を有する新奇な細胞操作材料の創製
3. 学会等名 第45回日本バイオマテリアル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷本 梨帆, 荏原 充宏, 宇都 甲一郎
2. 発表標題 力学特性および物質放出速度を制御可能な酵素分解性ハイドロゲルの設計
3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 TANIMOTO, Riho, EBARA, Mitsuhiro, UTO, Koichiro
2. 発表標題 Construction of Dynamic Extracellular Environments Base on Enzymatically Degradable Hydrogels
3. 学会等名 The 13th SPSJ International Polymer Conference (IPC2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷本 梨帆, 荏原 充宏, 宇都 甲一郎
2. 発表標題 動的細胞外環境の構築を目指した酵素分解性ハイドロゲル の設計
3. 学会等名 第72回高分子学会年次大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷本 梨帆, 荏原 充宏, 宇都 甲一郎
2. 発表標題 幹細胞機能に関わる力学・生化学的環境変化を制御可能な酵素分解性ハイドロゲルの設計.
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宇都 甲一郎, 荏原 充宏
2. 発表標題 形状記憶高分子を用いたマテリアロロジー研究：細胞運動の動的制御技術
3. 学会等名 第44回 日本バイオマテリアル学会大会. 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷本 梨帆, 荏原 充宏, 宇都 甲一郎
2. 発表標題 物質放出および機械的特性をプログラム可能な酵素分解性ハイドロゲルの創製
3. 学会等名 . 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 UTO, Koichiro
2. 発表標題 Spatio-temporal manipulation of cellular functions based on shape memory polymers
3. 学会等名 Mechano-X BIO&CHEM (4th International Symposium on Nanoarchitectonics for Mechanobiology) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇都 甲一郎, 荏原 充宏
2. 発表標題 形状記憶高分子を活用したバイオアクティブ界面の創製
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 UTO, Koichiro, EBARA, Mitsuhiro
2. 発表標題 Design of Spatio-Temporal Biomaterials for Materiobiology
3. 学会等名 RadTech Asia 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇都 甲一郎
2. 発表標題 形状記憶高分子を活用した細胞機能のアクティブ制御
3. 学会等名 日本機械学会 第34回バイオエンジニアリング講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷本 梨帆, 荏原 充宏, 宇都 甲一郎
2. 発表標題 幹細胞分化を調節するための酵素分解性動的力学変調ハイドロゲルの設計
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇都甲一郎、荏原充宏
2. 発表標題 基材の流動的性質がマクロファージの炎症応答に及ぼす効果
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇都甲一郎、荏原充宏
2. 発表標題 流動性足場設計に基づく細胞機能・運命操作技術の開発
3. 学会等名 つくば医工連携フォーラム2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Koichiro Uto	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 29
3. 書名 Material-based Mechanobiology: Chapter 9 Engineered Substrates with Dynamically Tunable Topography	

1. 著者名 Koichiro Uto, Riho Tanimoto, Cole A. DeForest	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 27
3. 書名 Material-based Mechanobiology: Chapter 13 Engineered 3D Matrices with Spatiotemporally Tunable Properties	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------